Aus dem pathologischen Institut
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. W. Fischer.

Ein Fall von Pigmentcirrhose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät zu Rostock i. M.

vorgelegt

von

Herbert Kuke
Zicher i. d. Neumark.

Druck von Carl Wilke, Cüstrin.

1925

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV
LEIDEN

Meinen Eltern!

In den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden mehrfach, besonders in der französischen Literatur, Krankheitsfälle beschrieben, die sich durch drei Symptome auszeichneten: es fand sich bei ihnen eine bronzeartige Verfärbung der Haut und der inneren Organe, eine mehr oder weniger hochgradige Lebercirrhose und Zucker im Urin. Von Hanot und Chauffard wurde diese Krankheit „le diabète broncé" genannt. v. Recklinghausen berichtete 1889 über mehrere Fälle, bei denen es sich um eine pathologische braune Pigmentierung verschiedener Organe handelte, und nannte den Vorgang Haemochromatose. Später wurden von Tillmanns, Hindenlang, Hintze, Palma, Anschütz, Ungeheuer, Rössle, Buss, Simmonds und in neuester Zeit von Hirsch Fälle beschrieben, bei denen entweder alle drei Symptome oder auch nur die beiden ersten Symptome festgestellt wurden. Fälle der letzten Art wurden als Pigmentcirrhose bezeichnet. Ein solcher Fall, dessen Krankengeschichte ich jetzt mit dem Sektionsprotokoll folgen lasse, kam vor einiger Zeit im hiesigen Institut zur Sektion.

Die Angaben aus der Krankengeschichte verdanke ich Herrn Prof. Ehrich.

Am 16. Dezember 1925 wurde der 50 Jahre alte Offizier in die Prof. Ehrichsche Klinik in Rostock eingeliefert.

Anamnese: In der Jugend Spitzenkatarrh. Vor 25 Jahren schwere Nierenentzündung mit reichlicher Eiweißausscheidung. Beides soll vollständig zurückgegangen sein. 1905 Blinddarmentzündung ohne Operation. Mai 1918 Nierensteinanfall und Pyelonephritis. In der Ehrichschen Klinik Nephrotomie und Nierenbeckendrainage. Im Urin wurde kein Zucker gefunden.

Am 3. Dezember 1926 mit Schüttelfrost erkrankt, bis 11. Dezember z. T. im Bett, z. T. außer Bett, grippeartige Beschwerden. Am 11. Dezember Dr. Br. in S. zugezogen; Diagnose: infektiöses Fieber ohne Lokalisation. Morgens normale

Temperaturen, abends um 39° herum. Allgemeinbefinden dabei leidlich. Nächste Nächte waren schlecht, am 15. 12. früh nach reichlicher Darmentleerung durch Mittel äußerst heftige Schmerzen in der Oberbauchgegend, desgleichen in der Nacht. Leib wurde etwas aufgetrieben, niemals Urinbeschwerden seit der Operation. Im Urin Spuren Eiweiß und Colibazillen (nicht steril entnommen). 16. 12. früh Dr. Cr. zugezogen, riet zur chirurgischen Behandlung, da entzündlicher Abscess in der Oberbauchgegend. Im Sanitätsauto nach Rostock, unterwegs wegen heftiger Schmerzen Morphium nötig. Blähungen gehen nur spärlich ab auf künstliche Mittel. Nie Erbrechen. Alkoholabusus lag nicht vor.

Befund: Sieht sehr elend, abgefallen aus, leicht ikterisch gefärbte Haut, mager. Abdomen aufgetrieben und im ganzen überall mäßig gespannt, stärker in der rechten Oberbauchgegend. Man fühlt nur eine undeutliche Resistenz, aber keinen Tumor, hier stärkere Druckempfindlichkeit wie im übrigen Leib, der ziemlich schmerzlos ist, aber keine umschriebene druckempfindliche Stelle. Die ganze rechte Oberbauchgegend ist empfindlich. Bei der Spannung nichts deutlich durchzufühlen. Leberdämpfung nicht vergrößert, über den Lungen nichts Besonderes nachzuweisen. Puls 104—108. Urin hochgestellt. Diagnose unklar. Entzündlicher Prozeß in der Oberbauchgegend? lokalisierte Peritinitis mit Abscess, von der Gallenblase oder einem gedeckten Ulcus des Magens oder 12-Fingerdarms ausgegangen? Prof. Cu. zugezogen, der, der gleichen Ansicht, zur Operation noch heute rät. Auskultatorisch von ihm über den Lungen nichts nachgewiesen, subphrenischen Abscess schließt er aus.

16. Dezember. Operation (Prof. Ehrich).

Oberer Medianschnitt. Etwas klare Flüssigkeit im Bauch. Geblähter Dickdarm wölbt sich vor, daneben wird die enorm stark vergrößerte und prall gefüllte Gallenblase sichtbar mit verhältnismäßig dünner Wand. Am Blasenhals und Zystikus an der Unterfläche fibrinöse Beläge. Durch Punktion ziemlich dünne, schwarzgrünliche Galle entleert, im ganzen 140 g Inzision. Abtasten mit dem Finger, keine Steine zu fühlen. Jetzt Revision der tieferen Teile Es zeigt sich ein außerordentlich starkes entzündliches Ödem im Bereich des Ligament. hep. duod. Ein Ulcus am Magen bezw. 12-Fingerdarm nicht durch-

zufühlen. Entsprechend dem genannten Lig. bezw. dem Choledochusverlauf fühlt man eine daumendicke, derbe Schwellung unter der Serosa. In der Nachbarschaft einige kleine Fettnekrosen Längsspaltung der Serosa des Lig. h. d. Darunter präsentiert sich eine schwärzliche, derbe Gewebsmasse. Beim Vordringen auf dieselbe starke venöse Blutung. Pankreasnekrose? Blutung durch eine Naht und Tamponade gestillt. Gallenblase absichtlich belassen, ganz abgesehen davon, daß die Operation schnell beendet werden muß, scheint es mit Rücksicht auf die vorliegenden Veränderungen wichtig, zur Entlastung des Choledochus die Drainage an ihr vorzunehmen. Wasserdichte 2reihige Naht der Gallenblase über dem Drain Drain auch neben die Temponade auf dem Choledochusgebiet.

18. Dezember. Temperatur hoch, 40°, Herztätigkeit leidlich. Kein Erbrechen. Blähungsbeschwerden.

19. Dezember. Abgang von Winden. Unterer Teil des Leibes schmerzfrei. Galle entleert sich reichlich in den Verband, aber weniger durch das Rohr. Nahrungsaufnahme: Milch, Sekt, befriedigend. Fieber fortbestehend, 40,2°.

20. Dezember. Temperatur bleibt dauernd hoch, 39,9°. Patient zeitweilig unklar, sieht heute stärker verfallen aus, liegt meistens in einem Dämmerzustand. Darmfunktion befriedigend. Versuch mit Omnadin-Einspritzung.

23. Dezember. Hohe Temperatur fortbestehend, 39,8°. Puls entsprechend beschleunigt, ziemlich kräftig. Herzmittel mit Unterbrechungen. Auffallend ist der somnolent-komatöse Zustand, der sich bei Patient entwickelt hat. Er scheint die einzelnen Personen zwar zu erkennen auf Anruf, fällt aber gleich wieder in den Dämmerzustand zurück. Flüssige Nahrungsaufnahme befriedigend, kein Erbrechen. Gallenabfluß durch das Drain nur mäßig reichlich, etwa 100—200 g.

28. Dezember. Tamponade z. T. entfernt, Drain noch belassen, Temperatur zeigt einen etwas absteigenden Charakter, 39,2°. Allgemeinzustand der gleiche. Rechts hinten eine Schallabschwächung, anscheinend pneumonische Infiltration.

31. Dezember. Die Dämpfung hat zugenommen. Durch Punktion klares Exsudat entleert, beim tieferen Stechen aus dem subphrenischen Raum nichts aspiriert. Der schwere somnolente Zustand dauert fort, nur zeitweilig ist Patient etwas

klarer. Nahrungsaufnahme in flüssiger Form dauernd befriedigend. Darmfunktion gut. Temperatur 38,7°.

2. Januar. Drain fortgelassen. Punktion wiederholt, einige 100 g dunkelgelbes klares Exsudat aus der Pleura entleert. Temperatur 39,1°.

4. Januar. Nachmittags ist Patient vorübergehend auffällig klar, setzt sich das Einglas auf und spricht ganz klar, fällt aber bald wieder in den Dämmerzustand. Temperatur 38,4°.

5. Januar. Nochmalige Punktion des subphrenischen Raumes ergibt nichts, aus der Pleura klares Exsudat. In den letzten Tagen Herztätigkeit (etwas) verschlechtert, Puls viel kleiner und schwächer geworden trotz Digipurat, Hexeton usw.

6. Januar. In der Frühe morgens Exitus. Was in den letzten Tagen neben dem benommenen Allgemeinzustand besonders auffiel, war die anscheinend zunehmende Vergrößerung der Leber nach abwärts.

Die Sektion wurde am 6. 1. 4 h. p. m. (ca. 12 Stunden nach dem Tode) von Prof. Fischer vorgenommen.

Anatomische Diagnose: Pigmentcirrhose (ganz frisches Stadium) der Leber. Hochgradige Schwellung der portalen Lymphknoten. Zustand nach Laparotomie und Drainage der Gallenblase. Alte Narbe der linken Niere. Pleuritis exsudativa rechts. Hypostatische Pneumonie links.

Nur Inspektion von der Laparotomie-Wunde aus! Gracil gebauter Mann, ca. 60 Jahre alt. In der Mediane vernarbende Laparotomie-Wunde, bis zum Nabel, am unteren Ende schräg runde Öffnung (Drainage der Gallenblase). Links hinten Narbe, von alter Nephrotomie herrührend. Stark abgemagert, Spur ikterisch. Keine Oedeme. Spärliches Fettgewebe. Peritoneum i. g. spiegelnd und glatt. Nur in der Umgebung der rechten Leberhälfte, besonders an der Zwerchfellfläche, etwas festere, z. T. organisierte Verklebungen, ebenso in der Umgebung der Gallenblase. Dickdarm sehr stark gebläht, Dünndarm kollabiert, dessen Serosa durchaus spiegelnd-glatt. Mesent. Lymphknoten nicht vergrößert, äußerst weich, teils rosa, teils dunkelrot, einige auch mit beigemischtem gelbem Farbton. Milz 250 g, weich, auf Schnitt etwas zerfließlich. Zeichnung undeutlich, Farbe die gewöhnliche, Trabekel nicht verdickt, Follikel kaum zu erkennen. Art. und Vene der Milz o. B. Pfortader weit, enthält Cruormassen, sonst nichts. Die Leber groß, 2610 g,

Oberfläche nicht ganz glatt, vielmehr Andeutung feinster Granulierung. Kapsel i g. nicht verdickt, nur rechts oben etwas, z. T. auch etwas organisierte Fibrinauflagerungen hier. Schon an der Oberfläche schimmern aus dem im ganzen ockerfarbenen Parenchym hellere gelbgraue, meist nicht viel über stecknadelkopf- höchstens hirsekorngroße Herde durch. Durchschnitte durch die Leber zeigen solche Herde in genannter Größe allenthalben, dicht beieinander liegend, durch die ganze Leber, rechts wie links, zerstreut. Die Herde sind ziemlich fest, nicht wesentlich vom übrigen Lebergewebe in der Konsistenz verschieden. Das sonstige Leberparenchym hat eine ziemlich intensive ockergelbe Farbe, eher etwas vermehrte Konsistenz. Gefäße der Leber o. B., die Gallenwege ebenfalls, ohne besonderen Inhalt. Auch an den intrahep. Pfortaderästen nichts Abnormes. Die Gallenblase recht klein, Wand etwas geschwollen, Schleimhaut leicht injiziert, sonst o. B. Duktus choledochus ziemlich eng, Schleimhaut blaß, fast ohne gall. Farbton. Papille gut sondierbar. Pankreas von gewöhnlicher Größe, Form und Konsistenz. Die Farbe ist etwas dunkel und bräunlich. Die Lymphknoten an der Leberpforte sehr erheblich geschwollen, einige sind gut kirschgroß, der größte fast walnußgroß, Farbe dunkel-rotbraun. Die Nieren sind von gewöhnlicher Form und Größe. Links feste Verwachsung der Niere mit der hinteren Bauchwand, größere Narbe im Nierenparenchym. Sonst aber links wie rechts gewöhnliche Konsistenz. Zeichnung deutlich, Farbe die gewöhnliche, Nierenbecken nicht erweitert, in seiner Schleimhaut ein paar Ekchymosen.

Im Magen wenig flüssiger Inhalt, Schleimhaut mit ziemlich viel Ekchymosen im Fundus, aber keinen Erosionen, keinen Narben, Pylorus fest kontrahiert. Duodenum mit etwas galligem Inhalt, Dickdarm o. B. Append. klein. Keine Darmparasiten. Aorta ohne sklerotische Veränderungen. Cava o. B.

Übrige Organe nicht seziert.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Stücke von Leber, Pankreas, Milz, Niere und Lymphknoten. Von den in Formalin fixierten Stücken wurden Gefrierschnitte und Paraffinschnitte angefertigt.

Mikroskop. Befunde:

Leber. Hämatoxylin-Eosin-Färbung: In der Leber findet sich eine starke Vermehrung des periportalen Bindegewebes,

das aus verhältnismäßig zellreichem jungem Bindegewebe besteht und diffus kleinzellig mit Lymphocyten infiltriert ist. Die Gallengänge sind erweitert und vermehrt. Innerhalb der Läppchen keine Bindegewebsvermehrung. Die Gallengänge sind teilweise hochgradig erweitert und mit Leukocyten und Lymphocyten vollständig ausgefüllt. Die Leberzellen sind mit bräunlich-grünlichem Farbstoff angefüllt und zwar vorwiegend der Protoplasmaleib der Zelle. Da und dort findet sich auch der krümelige Farbstoff im Kern der Leberzelle. Am stärksten sind die Kupferschen Sternzellen mit Pigment beladen.

Die Berlinerblau-Reaktion nach Perls zeigt, daß es sich vorwiegend um ein blaugefärbtes, also eisenpositives Pigment handelt. Außerdem sieht man vereinzelt ungefärbte bräunliche Pigmentkörnchen, die sich vielfach neben dem eisenpositiven blaugefärbten und in den gleichen Zellen nebeneinander finden.

Die Turnbullsblau-Reaktion nach Tirmann und Schmelzer, modifiziert nach Hueck, ergibt dieselben Resultate wie die Berlinerblau-Reaktion.

Die Sudanfärbung nach Daddi und Michaelis zeigt einige gelblich-rötlich gefärbte Körnchen neben braungefärbten, die die Eisenreaktion geben.

Pankreas. Hämatoxylin-Eosinfärbung: Das die Ausführungsgänge umgebende Bindegewebe ist etwas vermehrt. Die Zellen der Langerhansschen Inseln sind teilweise mit Pigment beladen, ebenso die Drüsenzellen der Pankreasacini stellenweise mehr, stellenweise weniger. Vereinzelte Inseln sind auffallend klein. Dagegen läßt sich an den Epithelzellen kein bemerkenswerter Befund erkennen.

Die Berlinerblau-Reaktion zeigt, daß es sich, ebenso wie bei der Leber, um ein Fe-positives und ein Fe-negatives Pigment handelt.

Niere. Hämatoxylin-Eosinfärbung: Die Kapillaren und kleineren Nierengefäße sind stark gefüllt. Geringes Ödem der Glomeruli. In den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen finden sich ganz geringe Spuren von Pigment.

Die Berlinerblau- und die Turnbullsblau-Reaktion zeigen ebenfalls nur ganz geringe Spuren von Pigment.

Portale Lymphknoten. Erweiterung der Sinus, mäßige Abstoßung der Sinusepithelien, die fast durchweg reichlich Pigment enthalten, das im wesentlichen in den Sinus liegt.

Die Lymphocyten enthalten kein Pigment. In ganz vereinzelten abgestoßenen Reticuloendothelien bräunlich-gelbliches, anscheinend etwas körniges Pigment, das keine Eisenreaktion gibt.

Milz. Die Milz ist sehr blutreich. Die Milzarterien haben etwas verdickte Wandungen, sie sind etwas sklerotisch. Im übrigen zeigt sich derselbe Befund wie in den Lymphknoten. Pigment ist nur im Reticuloendothel vorhanden. Die eigentlichen Blutzellen sind frei. Es finden sich nur ganz geringe Spuren von Fe-negativem Pigment.

Mikroskop. Diagnose: Allgemeine Bindegewebsvermehrung der Leber, des Pankreas und der Milz.

Hämosiderose und Hämochromatose der Leber, des Pankreas und der Milz.

Quantitativ wurden im Pharmakol. Institut von Herrn Prof. Frey in der Leber 0,79 % Eisen von der frischen Lebersubstanz nachgewiesen. Das entspricht ungefähr (berechnet nach einem Fall von Marchand, nach dem die trockene Substanz 22 % von der frischen beträgt) 3,55 % der trockenen Lebersubstanz. In der ganzen Leber fanden sich also 20,6 g Fe. (gegen 0,18 g der Norm).

Epikrise: In den letzten Tagen vor dem Tode fiel klinisch besonders die anscheinend zunehmende Vergrößerung der Leberdämpfung auf. Das ist auch das Symptom, das in fast allen beschriebenen Fällen erwähnt ist. Preiswerk berichtet über einen Fall, bei dem die Leberdämpfung in der Maxillarlinie um 13 cm den Rippenbogen überragt, Ungeheuer beschreibt eine Leber, die bis zum Nabel reicht. Auch wird in vielen Fällen angegeben, daß — wie hier — der rechte Oberbauch stark druckempfindlich ist. Anatomisch fand sich, dem klinischen Befund gut entsprechend, eine Vergrößerung der Leber auf 2600 g (statt ca. 1600 g).

Das zweite Symptom, das in vielen Fällen stark hervortritt, ist die Bronzefärbung der Haut. In unserm Falle ist sie nicht so ausgeprägt, sondern die Haut ist nur leicht ikterisch verfärbt.

Über das dritte Symptom, den Diabetes, ist hier nichts sicheres bekannt. Als der Patient vor 7 Jahren wegen der Nephrolithiasis in der Klinik lag, wurde kein Zucker im Urin festgestellt. In der Zwischenzeit bis zum 16. 12. 25, also bis 20 Tage vor dem Exitus latalis, ist niemals eine Urinunter-

suchung angestellt worden. Nun ist aber oft beobachtet worden, daß der Zuckerbefund bei Bronzediabetes sehr inkonstant ist. Auch bei klinisch genau beobachteten Fällen hat man oft gefunden, daß der Zucker oft und besonders kurz vor dem Tode auch ohne therapeutische Maßnahmen aus dem Urin verschwand. So berichtet Anschütz, daß von 16 Fällen, die er aus der Literatur zusammengestellt hat, 6 mal der Zucker länger oder vorübergehend aus dem Urin verschwand. Dasselbe geschah in einem Falle von Letulle, in dem von Gonzalez Hermandez und in einem Falle von Simmonds.

Über die Blutbeschaffenheit, bezw. die Zahl der Erythrozyten, ist in unserm Falle leider nichts bekannt. In der Literatur finden sich darüber ganz widersprechende Angaben. Ungeheuer und Sträter wollen jedes Zeichen von Anaemie bei Hämochromatose vermissen. Derselben Ansicht ist Eppinger, der auch jede vermehrte Eisenausscheidung abstreitet. Auch der Fall von Hirsch spricht dafür, da sind die Erythrozyten sogar sehr stark vermehrt. Ihre Zahl beträgt 6 850 000 bei einem Haemoglobingehalt von 110 %. Anderer Ansicht sind besonders Roth und Hueck. Roth beschreibt sogar einen Fall, bei dem eine starke Anaemie vorhanden war. In unserm Falle fehlt auch jedes Zeichen von Blutungen in die Haut, die in einigen Fällen erwähnt sind.

Die Dauer und der Verlauf der Krankheit stimmt mit vielen Fällen überein. Die Zeit von dem ersten Anzeichen bis zum Tode beträgt in unserm Fall 5 Wochen. Vorher hatte der Patient nie irgendwelche Beschwerden. Wie lange die Hautverfärbung bestanden hat, ist nicht bekannt. Die Krankheitsdauer beträgt in dem einen Fall von Preiswerk 5 Wochen. In einem Falle von Letulle hat sie $3^1/_2$ Wochen, in einem anderen Fall $2^1/_2$ Wochen, in einem Fall von Richardière 2 Wochen betragen. Bei all diesen ganz akut verlaufenden Fällen ist, ebenso wie in unserm, niemals Zucker im Urin nachgewiesen.

Auch der benommene Allgemeinzustand ist bei anderen Autoren wie Richardière und Letulle beschrieben worden.

Nun zu den anatomischen Befunden! Was bei der Sektion besonders auffiel, war die Leber. Sie ist stark vergrößert, ihr Gewicht beträgt 2610 g. Diese Vergrößerung ist bedingt durch die starke Bindegewebsvermehrung und wurde in den

meisten beschriebenen Fällen gefunden. Ungeheuer beschreibt eine Leber von 3470 g, Barth eine von 3700 g und Letulle eine von 3170 g. Nur Hanot-Schachmann und Palma berichten von einem Fall mit atrophischer Lebercirrhose.

Die ockergelbbraune Farbe mit den gelbgrauen Knötchen auf der Oberfläche und der Schnittfläche ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden (Preiswerk 2 Fälle, usw.). Fast alle Autoren berichten von einer feinsten Granulierung der Oberfläche und einer ziemlich derben Konsistenz des Lebergewebes. Diese Granulierung ist hervorgerufen durch die Bindegewebswucherung, die zu einer gewissen Schrumpfung führt (Cirrhose).

Beim Pankreas ist nur die Farbe verändert, sie ist etwas dunkel und bräunlich; das ist auch in vielen anderen Fällen die einzige makroskop. sichtbare Veränderung. Allerdings beschreibt Wyss einen Fall, bei dem das Pankreas auf $^1/_6$ seines Volumens verkleinert ist. Doch ist hier eine große Zuckermenge im Urin nachgewiesen worden.

Bei fast allen Autoren (Preiswerk, Simmonds usw.) finden wir eine mehr oder minder starke Vergrößerung der portalen und retroportalen Lymphknoten, ebenso wie in unserm Falle. Sie zeichnen sich, infolge ihres grossen Pigmentgehaltes, durch ihre rostbraune oder dunkelrote Farbe aus.

Die Milz ist durch starke Stauung und Bindegewebsvermehrung vergrößert (250 g). In der Literatur finden wir darüber ganz verschiedene Angaben. Manchmal hat sie die normale Größe, manchmal ist sie verkleinert (Letulle 110 g), oft ist sie stark vergrößert (Letulle 450 g, Ungeheuer 580 g).

An den Nieren ist, ebenso wie in den beschriebenen Fällen, keine Veränderung.

Im Magenfundus zeigt die Schleimhaut ziemlich viel Ekchymosen. Denselben Befund erheben auch andere Autoren (Preiswerk, Ungeheuer). Bei den meisten Fällen ist der Darmtraktus unverändert. Nur findet sich manchmal der Dünndarm auch bräunlich verfärbt (Ungeheuer, Recklinghausen).

Mikroskopisch wurden Leber, Pankreas, Milz, Lymphknoten und Nieren untersucht. Es ergab sich ein ähnlicher Befund, wie ihn andere Autoren beschrieben haben. In der Leber ist das periportale, im Pankreas das die Ausführungsgänge begleitende und in der Milz das die Arterien umgebende Binde-

gewebe vermehrt. Sicher ist auch in den anderen drüsigen Organen, wie es viele Autoren (Preiswerk, Buss, Hintze usw.) beschrieben haben, das Bindegewebe gewuchert. Es handelt sich also wohl um eine allgemeine Bindegewebsvermehrung.

Vom Pankreas ist noch zu erwähnen, daß einzelne Inseln auffallend klein sind. Man kann hier vielleicht von einer beginnenden Inselatrophie sprechen, die wie in vielen anderen, langsamer verlaufenden Fällen, schließlich zum Diabetes führen wird.

Auch die Pigmentablagerung stimmt mit den von andern Autoren beschriebenen Präparaten überein. Sowohl in den Parenchymzellen als auch in dem umgebenden Bindegewebe finden sich zwei Arten von Pigmenten, ein eisenhaltiges und eins, das die Eisenreaktion nicht gibt. Sie kommen beide nebeneinander vor, das eisenhaltige überwiegt aber sehr stark. Die Darmwand, in der nur das die Eisenreaktion nicht gebende Pigment vorkommen soll, konnte leider nicht untersucht werden.

Da nach Hueck die Intensität der Eisenreaktion ein Maß für die vorhandene Eisenmenge ist, so finden wir auch in Übereinstimmung mit den anderen Autoren, entsprechend der dunklen Farbe, in Leber und Pankreas sehr viel und in Niere, Milz und Lymphknoten bedeutend weniger Eisenpigment.

Die normalen Eisenwerte der Leber sind nach Hueck 0,05 % von der trocknen oder 0,01 % von der frischen Lebersubstanz Wir haben also in unserm Fall mit 3,55 % das 70fache des normalen Eisenwertes. Nach Bunge (zit. von Hueck) beträgt der Gesamteisengehalt des Körpers 3,2 g. Wir finden hier schon allein in der Leber 20,6 g Eisen. Hess und Zurhelle fanden in einer Leber bei Hämochromatose 38,7 g Solche erhöhten Eisenwerte sind von allen Autoren, von denen quantitative Eisenbestimmungen gemacht wurden, angegeben. Marchand fand 2,84 % in der trockenen Lebersubstanz, Hindenlang 1,25 %, Anschütz sogar 7,62 % und Hess 7,1 %. Es müssen also gewaltige Eisenmengen im Körper zurückgehalten werden. Ob das nun allein durch einen stärkeren Blutzerfall geschieht, oder ob eine Funktionsstörung der Eisenausscheidungsorgane, wie Nieren und Darm, vorliegt, ist nicht erwiesen. Eppinger und Queckenstädt haben nachgewiesen, daß die Eisenausscheidung bei Hämochromatose nicht vermehrt ist.

Die schon makroskopisch sichtbare Braunfärbung der Organe ist also durch eine Pigmentablagerung bedingt. Es finden sich zwei Pigmente in den Organen, ein Fe-positives, das Hämosiderin, und ein Fe-negatives, das Hämofuscin. Das Hämosiderin entsteht aus dem Blute, was Hueck durch sein Vorkommen nach Blutextravasaten bewiesen hat. Über das Wesen des Hämosiderins sagt Hueck folgendes: „Entweder findet es sich intracellulär an Granula gebunden, d. h. die Granula haben aus der Lösung den eisenhaltigen Körper gespeichert und umgesetzt, oder es sind gröbere Körner und Schollen, d. h. vielleicht durch das Zusammentreffen des kolloidal gelösten Eisenkörpers mit andersartigen kolloidalen Substanzen entstandene Niederschlagsbildungen."

Das Hämosiderin entsteht also aus zugrundegegangenen roten Blutkörperchen. Nun finden sich in unserm Falle in der Schleimhaut des Magenfundus ziemlich viel Ekchymosen, und es wäre möglich, wie Hindenlang es in einem Fall von Morbus maculosus Werlhelfi beschrieben hat, daß das hier sich bildende Hämosiderin metastatisch in die übrigen Organe verschleppt wird. Doch würden diese kleinen Blutungen nicht genügen, um die enorme Hämosiderinablagerung in den Organen zu erklären. Man muß also außer an einen extravaskulären auch an einen intravaskulären Blutzerfall denken. Aus den Trümmern bilden dann die einzelnen Organe das Hämosiderin. Außerdem kann das Hämosiderin auch direkt aus den roten Blutkörperchen gebildet werden, denn Rössle beschreibt bei Bronzediabetes eine Phagozytose von roten Blutkörperchen durch Parenchymzellen und ihre Verarbeitung zu Pigment. Aber trotz allen Suchens ist es späteren Forschern nie gelungen, jemals wieder diese Phagozytose zu konstatieren.

Nun hat Krètz nachgewiesen, daß die Lebercirrhose meist mit vermehrter Hämosiderosis der Leber kombiniert ist; ebenso fand Simmonds bei 35 Männern mit cirrhotischen Lebern 29 mal, also 83 %, Hämosiderin in ihr. Handelt es sich nun hier um Hämochromatose oder ist es nur, wie Simmonds sagt, eine vermehrte Hämosiderose? Bei der Hämosiderose finden wir immer nur ein Pigment in den Organen, nämlich das Hämosiderin, während wir hier außerdem noch ein zweites Fe-negatives Pigment, das Hämo- oder Lipofuscin, finden. Außerdem ist auch, nach v. Recklinghausen, bei beiden Prozessen

die Verteilung verschieden. Bei Hämosiderose sind Milz, Knochenmark, Leber und Nieren, bei Hämochromatose hauptsächlich Leber, Pankreas, Speicheldrüsen und die innersekretorischen Drüsen befallen. Den schärfsten Unterschied zwischen beiden Prozessen macht Rössle: „Bei der Siderosis kommt es zu Ablagerungen von eisenhaltigen Pigmenten nur in denjenigen Organen, welche mit der Bearbeitung von Blut und seinen Bestandteilen von Natur betraut sind; die Hämochromatosis ist ein durchaus pathologischer Vorgang, das Wesentliche an ihr ist die Verarbeitung von Blutkörperchen innerhalb von Drüsenepithelien; durch Untergang dieser und durch gleichzeitigen intravaskulären Untergang von Blutkörperchen kann es gleichzeitig bei der Hämochromatosis zur Siderosis kommen, niemals aber begleitet eine Hämochromatose den Vorgang der Hämosiderose."

Andrerseits finden wir oft bei Hämochromatose, wie ich oben erwähnt habe, kein oder kaum ein Zeichen von Anaemie.

Das zweite Pigment wurde von v. Recklinghausen Hämofuscin genannt. Es findet sich überall da, wo das Hämosiderin vorkommt und außerdem allein in der glatten Muskulatur des Darmes. Es reagiert auf alle bekannten Eisenreaktionen negativ. Frühere Forscher, wie Anschütz, Buss und Hintze behaupten, daß es auch hämoglobinogener Abkunft sei, deshalb auch Fe enthalte, daß dieses Eisen aber fest organisch gebunden sei. Sie wollten es damit beweisen, daß sie die „Übergänge" vom Fe positiv zum Fe negativ in den mikroskopischen Präparaten sähen. Später wurde das nicht mehr anerkannt, da die „Übergänge" niemals so glatt waren. Hueck zweifelte die hämoglobinogene Abkunft an und zeigte, daß es histochemisch dieselben Eigenschaften wie das Lipofuscin habe, wofür ja auch die Sudanfärbung unserer Präparate spricht, und identifizierte es mit diesem. Es besteht also die Möglichkeit, daß das Hämofuscin nicht vom Hämoglobin, sondern vom Eiweiß abstammt.

Welcher Zusammenhang besteht nun zwischen den drei Symptomen: Hämochromatose, Diabetes und Lebercirrhose? Über den Diabetes ist wohl jetzt folgende Ansicht allgemein: er ist eine Folge der beiden anderen Erscheinungen. Sowohl durch die Pigmentablagerung im Pankreas als auch durch die Cirrhose des Pankreas wird es derart verändert, daß schließlich

ein Diabetes die Folge ist. Daraus erklärt sich auch, daß es so viele Fälle ohne Diabetes gibt: bei diesen ist das Pankreas eben noch zu wenig oder noch garnicht verändert.

Anders ist es bei den beiden anderen Krankheitserscheinungen. Ist die Cirrhose oder die Hämochromatose das Primäre? Oder sind beide Prozesse gleichwertig?

Anschütz hält die Hämochromatose für das Primäre. Er sagt, die erkrankten Zellen der drüsigen Organe können die Blutkörperchenzerfallsprodukte aufnehmen und festhalten. Dadurch kommt es zu einer Art reaktiver Entzündung, und so entstehen die Zelldegenerationen und Bindegewebswucherungen.

Ungeheuer meint, die Pigmentablagerung und die Cirrhose seien im Beginn koordiniert. Wenn aber die Pigmentablagerung stärker werde, dann sei durch diesen neuen Reiz auch eine stärkere Bindegewebswucherung bedingt.

Simmonds führt die Symptomtrias auf eine gemeinsam einwirkende Schädlichkeit, in der Regel den Alkoholmißbrauch zurück. Dieselbe Noxe verursache die Hämochromatose, die Lebercirrhose, die Pankreasveränderung und damit auch den Diabetes. Also auch bei ihm ist der Diabetes eine Folge der allgemeinen Cirrhose und der Hämochromatose.

Chwostek zeigt, daß sich allgemeine Hämochromatose konstant mit cirrhotischen Veränderungen der Leber und einer ähnlichen Erkrankung des Pankreas und der Milz verbindet. Nun hat sich bei manchen perniciösen Anaemien nur eine Veränderung des Pankreas gefunden. Es ist also möglich, daß das von Friedmann nachgewiesene Hämolysin mit hämolytischen Vorgängen in Beziehung steht. Das trifft aber nur bei den Fällen zu, bei denen der Duktus pankreaticus verschlossen ist, und dadurch das Hämolysin in die Blutbahn gelangen kann. Da eine solche Pankreasveränderung hier nicht vorliegt, kommt es für unsern Fall nicht in Betracht. Für die Aetiologie der Hämochromatose sind nach seiner Ansicht nicht nur exogene, sondern auch konstitutionelle Momente bestimmend. Dafür spricht, daß das Krankheitsbild mit der Ausnahme eines Falles (Murri), [der aber eigentlich nicht ganz sicher dazu gerechnet werden kann, da hier Heilung erfolgte], nur bei älteren Männern vorkommt.

Nach meiner Ansicht ist eine Noxe vorhanden, die wahrscheinlich aus dem Darm stammt, da dort die Fe-negative

Pigmentierung am stärksten ist. Diese verursacht einerseits eine Schädigung des Blutgefäßsystems; dafür spricht, daß fast alle Autoren über mehr oder weniger starke Gewebsblutungen berichten. Auch in unserm Falle sind Ekchymosen in der Schleimhaut des Magenfundus vorhanden. Andrerseits bedingt die Noxe einen intravaskulären Eiweiß- bezw. Blutzerfall. Aus diesen Schlacken wird das Pigment gebildet. Das Pigment übt auf das Bindegewebe einen „entzündlichen" Reiz aus und verursacht dadurch eine Bindegewebswucherung. Die starke Vergrößerung der portalen und retroperitonealen Lymphknoten, über die auch alle Autoren berichten, und ihr mikroskopischer Befund (Abstoßung der Sinusendothelien) ist sicher auf einen entzündlichen Vorgang zurückzuführen, der sich in der Leber abspielt. Es handelt sich hier um einen ähnlichen Vorgang wie bei der Anthrakosis der Lungen. Das die Kohleteilchen umgebende Bindegewebe wuchert und die regionären Hiluslymphknoten werden vergrößert und mit Kohlepigment beladen. Auch spricht dafür, daß wir selten die Lebercirrhose mit Hämochromatose, aber immer die Hämochromatose mit Lebercirrhose kombiniert finden, wenn auch manchmal die Cirrhose nur angedeutet ist, was sich aus dem oft so raschen Verlauf erklärt. Die Pigmentablagerung und die Bindegewebswucherung im Pankreas zusammen haben dann in vielen langsamer verlaufenden Fällen eine Schädigung der Langerhansschen Inseln und damit den Diabetes zur Folge.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. Fischer, erlaube ich mir für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und für die gütige Überlassung des Materials, sowie für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. Ehrich danke ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte und Herrn Privatdozenten Dr. Heine für die Hilfe bei der Durchsicht der histologischen Präparate.

Lebenslauf.

Ich, Herbert Otto Gerhard Kuke wurde am 21. Nov. 1900 in Zicher in der Neumark als Sohn des Gutsbesitzers Otto Kuke und seiner Ehefrau Luise, geb Höhne, geboren. Ich besuchte das staatliche Realgymnasium zu Küstrin und bestand dort im Februar 1920 die Reifeprüfung. Dann studierte ich Medizin und zwar zuerst 3 Semester in Marburg, dann 4 Semester in Rostock, wo ich das medizinische Vorexamen ablegte, und zuletzt 3 Semester in München, wo ich im Frühjahr 1925 das Staatsexamen bestand. Seit der Zeit bin ich hier in Rostock an der medizinischen und chirurgischen Universitätsklinik und am pathologischen Institut als Medizinalpraktikant tätig.

Literatur

Anschütz. Deutsch. Arch. für klin. Medizin, Bd. 62.

Aschoff. Pathol. Anatomie. 1919.

Borst. Pathol. Histologie.

Bunge. Zitiert nach Hueck.

Buss. Ein Fall von Diabetes mellitus mit Lebercirrhose, Pankreasatrophie und allgem. Hämochromatose. Inaug.-Dissert. Göttingen 1894.

Chwosteck. Wiener klin. Wochenschrift. 1918. Nr. 5.

Eppinger. Beitr. zur pathol. Pathol. 1902, Bd. 31. 1903, Bd. 33.

Friedmann. Zit. nach Chwosteck.

Hess. Zit. nach Hueck.

Hess und Zurhelle. Zit. nach Hueck.

Herxheimer. Grundlagen der pathol. Anatomie.

Hindenlang. Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen, Leber und anderen Organen in einem Fall von Morbus macul. Werlholffi. Virch. Arch. 1880, Bd. 79.

Hintze. Über Hämochromatose. Virch. Arch. 1895, Bd. 139.

Hirsch. Über einen Fall von Bronzediabetes. Med. Klinik 1926, Nr. 9.

Hueck. Pigmentstudien. Zieglers Beitr. 1912, Bd. 54.

„ Die pathol. Pigmentierung. Krehl-Marchand III, 2.

v. Jaksch. Münch. med. Woch. 1925 Nr. 72.

Kaufmann. Speziell. pathol. Anatomie. 1911.

Kretz. Zentralbl. f. Pathol. VIII. 1897.

Letulle. Zit. nach Preiswerk u. Anschütz.

Lubarsch. Virch. Arch. 1895, Bd. 139.

Marchand. Zit. nach Hueck.

Naunyn. Diabetes und Hämosiderosis-Bronzediabetes. Nothnagels Handbuch, Bd. 7, I.

Palma. Berl. klin. Woch. 1893, Nr. 34.

Preiswerk. Über allgem. Hämochromatose. Inaug.-Diss. Basel 1905.

Quinke. Pigmentcirrhose der Diabetiker. Nothnagels Handb. Bd. 18.

v. Recklinghausen. Vers. deutscher Naturforscher, Heidelbg. 1889.

„ „ Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufs u. d. Ernährung. 1883.

Richardière. Zit. nach Preiswerk.

Rössle. Ziegl. Beitr. 1907, 41.

Schmorl. Untersuchungsmethoden. 1914.

Simmonds. Über Bronzediabetes und Pigmentcirrhose. Berl. klin. Woch. 1909, Nr. 12.

Sträter. Virch. Arch. 218, I. 1914.

Ungeheuer. Über einen Fall von Bronzediabetes mit bes. Berücksicht. d. Pigments. Inaug.-Diss. Heidelbg. 1914.

Wyss. Zit. nach Preiswerk.